

? S PN=WO 9611002
S16 1 PN=WO 9611002
? T S16/7

16/7/1

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI
(c) 2005 Thomson Derwent. All rts. reserv.

010712690

WPI Acc No: 1996-209645/ 199621

Topical antiinflammatory contg. nimesulide dispersion - for treating
joint pain, stiff shoulder, arthritis, dermatitis, eczema etc.

Patent Assignee: HELSINN HEALTHCARE SA (HELS-N); HISAMITSU PHARM CO LTD
(HISM); HELSINN HEALTHCARE CO LTD (HELS-N); HELSINN HEALTHCARE CO INC
(HELS-N)

Inventor: KAWAMURA Y; MASUDA K; MIYATA S; TANIGUCHI Y

Number of Countries: 026 Number of Patents: 017

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week	
WO 9611002	A1	19960418	WO 95JP2045	A	19951005	199621	B
AU 9536192	A	19960502	AU 9536192	A	19951005	199632	
EP 782855	A1	19970709	EP 95933625	A	19951005	199732	
			WO 95JP2045	A	19951005		
JP 8512479	X	19970826	WO 95JP2045	A	19951005	199744	
			JP 96512479	A	19951005		
BR 9509183	A	19971230	BR 959183	A	19951005	199807	
			WO 95JP2045	A	19951005		
ES 2110375	T1	19980216	EP 95933625	A	19951005	199813	
EP 782855	A4	19970910	EP 95933625	A	19951005	199815	
KR 97706016	A	19971103	WO 95JP2045	A	19951005	199844	
			KR 97702197	A	19970403		
US 5837735	A	19981117	WO 95JP2045	A	19951005	199902	
			US 97809936	A	19970710		
AU 701740	B	19990204	AU 9536192	A	19951005	199917	
JP 2894843	B2	19990524	WO 95JP2045	A	19951005	199926	
			JP 96512479	A	19951005		
EP 782855	B1	20010912	EP 95933625	A	19951005	200155	
			WO 95JP2045	A	19951005		
DE 69522696	E	20011018	DE 95622696	A	19951005	200169	
			EP 95933625	A	19951005		
			WO 95JP2045	A	19951005		
ES 2110375	T3	20011201	EP 95933625	A	19951005	200203	
KR 339793	B	20020718	WO 95JP2045	A	19951005	200306	
			KR 97702197	A	19970403		
CN 1162262	A	19971015	CN 95195502	A	19951005	200311	
			WO 95JP2045	A	19951005		
CN 1080561	C	20020313	CN 95195502	A	19951005	200516	

Priority Applications (No Type Date): JP 94268293 A 19941005

Cited Patents: JP 6502842; WO 9117774; GB 1278902; WO 9301836

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

WO 9611002 A1 E 20 A61K-031/18

Designated States (National): AU BR CA CN JP KR MX US VN

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LU MC NL
PT SE

AU 9536192 A A61K-031/18 Based on patent WO 9611002

EP 782855 A1 E 12 A61K-031/18 Based on patent WO 9611002

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC
NL PT SE

JP 8512479 X A61K-031/18 Based on patent WO 9611002

BEST AVAILABLE COPY

BR 9509183	A	A61K-031/18	Based on patent WO 9611002
ES 2110375	T1	A61K-031/18	Based on patent EP 782855
EP 782855	A4	A61K-031/18	
KR 97706016	A	A61K-038/18	Based on patent WO 9611002
US 5837735	A	A61K-031/18	Based on patent WO 9611002
AU 701740	B	A61K-031/18	Previous Publ. patent AU 9536192
			Based on patent WO 9611002
JP 2894843	B2	7 A61K-031/18	Based on patent WO 9611002
EP 782855	B1 E	A61K-031/18	Based on patent WO 9611002
Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC			
NL PT SE			
DE 69522696	E	A61K-031/18	Based on patent EP 782855
			Based on patent WO 9611002
ES 2110375	T3	A61K-031/18	Based on patent EP 782855
KR 339793	B	A61K-031/18	Previous Publ. patent KR 97706016
			Based on patent WO 9611002
CN 1162262	A	A61K-031/18	Based on patent WO 9611002
CN 1080561	C	A61K-031/18	

Abstract (Basic): WO 9611002 A

Antiinflammatory agent (A) for external use contains nimesulide (I) as a dispersion in a base material (II). (I) is 4-nitro-2-phenoxy methane-sulphonanilide. Also claimed is the prepn. of (A) by adding (I) as a micropowder to (II) and mixing.

USE - (I) is used to treat inflammation e.g. dermatitis or eczema; and rheumatoid arthritis, joint pain, pain and swelling after external wounds, fixed shoulder, tendonitis and osteoarthritis.

ADVANTAGE - (I), which is not readily soluble in water or organic solvents, can be used in a form that does not irritate the skin. (A) does not cause yellow staining of clothing, as known formulations do.

Dwg.0/0

Derwent Class: B05

International Patent Class (Main): A61K-031/18; A61K-038/18

International Patent Class (Additional): A61K-009/06; A61K-009/10;

A61K-047/10; A61K-047/14; A61K-047/16; A61K-047/18; A61K-047/22;

A61K-047/32; A61K-047/38



特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6 A61K 31/18, 9/10, 9/06, 47/14, 47/10, 47/18, 47/22	A1	(11) 国際公開番号 WO 96/11002 (43) 国際公開日 1996年4月18日(18.04.96)
(21) 国際出願番号 PCT/JP95/02045 (22) 国際出願日 1995年10月5日(05.10.95) (30) 優先権データ 特願平6/268293 1994年10月5日(05.10.94) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 久光製薬株式会社 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.)[JP/JP] 〒841 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 Saga, (JP) (72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 宮田 悟(MIYATA, Satoru)[JP/JP] 谷口恭章(TANIGUCHI, Yasuaki)[JP/JP] 益田憲治(MASUDA, Kenji)[JP/JP] 河村洋一(KAWAMURA, Yoichi)[JP/JP] 〒841 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 久光製薬株式会社内 Saga, (JP) (74) 代理人 弁理士 葛和清司, 外(KUZUWA, Kiyoshi et al.) 〒102 東京都千代田区麹町3丁目2番地 相互麹町第一ビル 葛和国際特許事務所 Tokyo, (JP)		(81) 指定国 AU, BR, CA, CN, JP, KR, MX, US, VN, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書
(54) Title : ANTIINFLAMMATORY AGENT FOR EXTERNAL USE (54) 発明の名称 外用抗炎症剤 (57) Abstract An antiinflammatory agent for external use, containing nimesulide as the active ingredient dispersed in the base component and being well absorbable, safe and discoloration-free.		

(57) 要約

有効成分としてニメスリドが基剤成分中に分散状態で配合されている外用剤であって、吸収性がよく、安全でかつ着色性のない外用抗炎症剤。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DK	デンマーク	LK	スリランカ	PT	ポルトガル
AM	アルメニア	DE	ドイツ	LR	リベリア	RO	ルーマニア
AT	オーストリア	ES	スペイン	LS	レソト	RU	ロシア連邦
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SD	スウーデン
AZ	アゼルバイジャン	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SE	スウェーデン
BB	バルバドス	GB	イギリス	LV	ラトヴィア	SI	スロベニア
BE	ベルギー	GE	グルジア	MC	モナコ	SK	スロバキア共和国
BG	ブルガリア	GN	ギニア	MD	モルドバ	SN	セネガル
BH	バーレーン	GR	ギリシャ	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	MK	マケドニア共和国	TD	チャド
BR	ブラジル	IE	アイルランド	ML	マリ	TG	トーゴ
BY	ベラルーシ	IT	イタリア	MN	モンゴル	TJ	タジキスタン
CA	カナダ	JP	日本	MW	モザンビーク	TM	トルクメニスタン
CG	コンゴ	KE	ケニア	MX	メキシコ	TR	トルコ
CH	スイス	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NE	ニジェール	TT	トリニダード・トバゴ
CI	コート・ジボワール	KR	韓国	NL	オランダ	UG	ウガンダ
CN	中国	KZ	カザフスタン	NO	ノルウェー	US	米国
CZ	チェコ共和国	LI	リヒテンシュタイン	NZ	ニュージーランド	UZ	ウズベキスタン共和国
DE	ドイツ			PL	ポーランド	VN	ヴェトナム

明 細 書

外用抗炎症剤

産業上の利用分野

本発明は、有効成分としてニメスリドを含有する外用抗炎症剤、より詳しくは、有効成分としてのニメスリドが基剤成分中に分散状態で配合されている外用抗炎症剤及びその製造方法に関するものである。

従来技術

非ステロイド系抗炎症剤は、これを経口剤とした場合、胃腸管障害を起こすことが、その欠点として挙げられるが、これを避けるため、外用剤として開発することが種々検討され、既にいくつかの製品が臨床に供されている。しかしながらこれまでの非ステロイド系外用抗炎症剤は、基礎試験で効果があっても臨床での効果は充分とはいえなかった。

一方、非ステロイド系の抗炎症剤のひとつとしてニメスリド（Nimesulide：4-ニトロ-2-フェノキシメタンスルホンアニリド）があるがこれは、米国のライカ社で合成され、その後スイスのヘルシン社によりヨーロッパで経口剤として開発された。これまでの酸性抗炎症剤と異なりPGE₂（COX₂）を選択的に抑制することが知られており、従ってこのニメスリドは臨床での効果が期待されている新しいタイプの薬剤である。

ニメスリドに関する先行技術としては、物質特許が米国特許第3,480,597号公報、又製法特許が特公昭58-

35989号公報、特公昭58-50984号公報および特公昭59-44311号公報に記載されている。これらの先行文献には、カプセル、クリーム、ゲル、テープなど、剤型についても一応言及されているものの具体的製剤に関する記述や実施例は示されていない。

一方、ニメスリドの製剤についての文献としては特表平6-502842号公報がある。これはニメスリドをシクロデキストリンで包接化合物をつくり、水溶性としての溶解性を向上させ、胃腸管での吸収を高めたというもので、外用での使用を目的としたものではない。このようにニメスリドを外用剤として使用することを具体的に示す文献も、実際に特定の剤型でこれを外用に使用した例もこれまでのところ知られていない。

これは、ニメスリドは強力な抗炎症剤とされているインドメタシンと同等かそれ以上の薬理効果を有しているにもかかわらず、これを外用剤として局所適用する場合はいくつかの克服できない難問を抱えていることに起因するものと考えられる。即ち①ニメスリドは非常に難溶性で水或いは種々の有機溶媒に溶けにくい。②これを溶解するためには強い溶解力を有する溶媒を配合する必要があるが、その場合、皮膚刺激性、肌荒れ、かゆみ又は発赤などを生ずる問題がある。③ニメスリドを無理に溶解したとしても、その製剤は濃い黄色となり外観が悪い。④塗布された製剤が、これに接触する衣服を汚してしまう。

このため、ニメスリドを外用剤として使用することを断念せざるを得なかったというのが現状である。

発明が解決しようとする課題

本発明の目的は、吸収性のよいニメスリド外用剤であって、かつ着色性、皮膚安全性等の問題のない局所用外用抗炎症剤を得ることにある。

課題を解決するための手段

本発明者らは、上記のニメスリドの外用薬物としての欠点を考慮して鋭意研究を重ねた結果、ニメスリドを基剤成分中に分散状態で配合することにより上記問題点が一挙に解決することを見いだし本発明を完成した。即ち、ニメスリドを基剤成分中に分散状態で配合すると驚くべきことに、溶解形で配合した製剤と同等以上の薬理効果を示し、しかも溶解剤の配合が少なくて済むため、皮膚安全性が高くなるとともに、完全溶解型製剤と違って製剤の着色がなくなり、外用製剤として前記の問題点を全て解決できることがわかった。

より具体的には油性物質、非イオン性界面活性剤、塩基性物質、水及び／又は吸収促進剤を含有してなる基剤成分中に、有効成分であるニメスリドを分散状態で配合することにより本発明の目的は達成される。さらに具体的には、基剤としてさらに親水性ポリマー又は白色ワセリンを加えたものに有効成分であるニメスリドを微粒子の形態で0.1～5重量％分散配合してクリーム剤又は軟膏剤等の外用剤とする。

有効成分であるニメスリドは、基剤成分中で分散状態を呈するものであれば、いかなる形態のものでも使用できるが、分散されるべき粒子の粉碎の容易性、経済性の点からみてその平均粒子径は $0.01\ \mu\text{m}$ 以上のものがよく、一方、経皮吸収性、塗布時の触感（ざらつき感）の点からみて $75\ \mu\text{m}$ 以下であること、即ち200メッシュの篩を通過するものがよく、より好ましくは $0.5\sim 50\ \mu\text{m}$ 、さらに好ましくは、 $1\sim 30\ \mu\text{m}$ である。

本発明の外用抗炎症剤の製造は、例えば、クリーム剤では、油成分を加熱溶解した油相と水溶成分を溶解した水相とを混合攪拌し、これに前記の微粒化したニメスリドを加え更に攪拌冷却して製造する。また軟膏剤では、加熱溶解した油成分を攪拌冷却しながら微粒化したニメスリドを加え更に攪拌冷却して製造する。

また、製剤のpHは皮膚刺激性、経皮吸収性の観点から4～8に調製されることが望ましく、より好ましくは5～7になるよう調製される。

本発明の外用抗炎症剤を製剤する場合の基剤の例としては、親水性ポリマー、油性物質、非イオン性界面活性剤、塩基性物質、水からなるいわゆるゲル状クリーム、高級アルコール、炭化水素、脂肪酸エステル、多価アルコール、塩基、防腐剤及び水などから製造されるバニッシンゲ型のクリーム、白色ワセリン、界面活性剤、高級アルコール、炭化水素、脂肪酸エステル、多価アルコール、防腐剤及び水などから製造される日本薬局方の親水軟膏或

いは吸水軟膏型のクリーム、更に高級アルコールと多価アルコールなどからなるFAPG基剤などが挙げられるが、その中でもクリーム剤の処方としては、親水性ポリマー0.2～3重量%、油性物質2～20重量%、非イオン性界面活性剤0.5～7重量%、塩基性物質0.01～5重量%、水50～90重量%からなるいわゆるゲル状クリーム基剤にニメスリド0.1～5重量%を配合した製剤が経皮吸収性の点から最も好適である。又軟膏剤の処方としては、白色ワセリン35～80重量%、油性物質2～20重量%、非イオン性界面活性剤0.5～7重量%からなるワセリン軟膏にニメスリドを0.1～5重量%を配合した製剤が最も好適である。

次に本発明の基剤成分について更に具体的に説明する。

親水性ポリマーとしては、カルボキシビニルポリマー（BFグッドリッチ社製カーボポール940,941,和光純薬（株）社製ハイビスワコー104,105など）、ヒドロキシプロピルセルローズ（日本曹達（株）製HPC-L,HPC-Mなど）、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックポリマー（BASF社製ルトロールF68など）などが挙げられる。これらの親水性ポリマーは、単独又は2種以上の組み合わせで使用され、クリームの粘度、べたつき感を考慮すると、0.2～3重量%が好ましく、より好ましくは0.5～2重量%が配合される。

油性物質としては、アジピン酸ジイソプロピル、セバシン酸ジイソプロピル、セバシン酸ジエチル、中鎖脂肪

酸トリグリセリド、中鎖脂肪酸プロピレングリコール、ミリスチン酸イソプロピル、などの脂肪酸エステル類、ステアリン酸、オレイン酸、ミリスチン酸などの脂肪酸類が、セタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール、オレイルアルコール、ベヘニルアルコールなどの高級アルコール類が、白色ワセリン、流動パラフィン、スクワランなどの炭化水素類が、オリーブ油、ホホバ油、ヒマシ油などの植物性油脂類、又その他クロタミトン、ベンジルアルコール等が挙げられる。これらの油性物質の配合量は、クリーム製剤の場合、クリームの伸び、経皮吸収性、べたつき、てかつき、あるいは液分離等の製剤上の不安定性等を考慮すると、2～20重量%、好ましくは5～15重量%が配合される。又軟膏剤の場合、2～20重量%、好ましくは3～7重量%が配合される。

界面活性剤としては、ソルビタンモノステアレート、ソルビタンセスキステアレートなどのソルビタン脂肪酸エステル、グリセリルモノステアレート、ジグリセリルモノオレエートなどのグリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノステアレート、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレエートなどのポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン(10)モノステアレート、ポリオキシエチレン(10)モノラウレートなどのポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン(9)ラウリルエーテル、ポリオキシエチレン(23)セチルエーテルなど

のポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレン（１０）ノニルフェニルエーテル、ポリオキシエチレン（１０）オクチルフェニルエーテルなどのポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル、ポリオキシエチレン（１０）硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレン（６０）硬化ヒマシ油などのポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などが挙げられる。これらの界面活性剤は、単独又は２種以上の組み合わせで配合され、０．５～７重量％、好ましくは１～５重量％が配合される。

塩基性物質としては、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン、モノエタノールアミンなどの無機又は有機塩基が挙げられるが、経皮吸収性の点から有機塩基が好ましい。これらの塩基性物質は、０．０１～５重量％、好ましくは０．１～２重量％が配合される。

さらに、製剤処方の種類に応じてニメスリドの経皮吸収性を高める目的のために、上記製剤中に吸収促進剤が配合される。それらの例としては、有機塩基、クロタミトン、中鎖脂肪酸エステル、１－メントール、ベンジルアルコールなどが挙げられる。有機塩基は、ニメスリドと塩を形成し、水溶性となり基剤からのニメスリドの放出を容易にする。有機塩基としては、ジイソプロパノールアミン、メグルミン、トリエタノールアミン、及び１－（２－ヒドロキシエチル）ピロリジンなどが挙げられるが、その中でジイソプロパノールアミン、１－（２－ヒドロキシ

エチル)ピロリジンが最も好ましい。吸収促進剤の配合量は0.1~20重量%、好ましくは0.2~10重量%が単独又は2種以上の組み合わせで配合される。

上記の塩基性物質又は吸収促進剤としての有機塩基は、製剤のpH調製剤としても機能する。即ち製剤のpHが小さ過ぎると(例えば3以下)、酸性が強過ぎて皮膚刺激が強くなり、またpHが大き過ぎると(例えば9以上)、薬物の経皮吸収性が悪くなり、皮膚刺激も強くなるとともに、製剤が黄色に着色する。このため、上記塩基性物質又は吸収促進剤の配合量により製剤のpHが好ましくは4~8になるように調製される。

以上の成分の他に動物性油脂、ワックス、炭化水素、防腐剤或いは湿潤剤などを添加配合することができる。動物性油脂としては牛脂、豚脂、馬油などが、又ワックスとしてはマイクロクリスタリンワックス、モンタンワックス、ミツロウなどが、炭化水素としてはパラフィン、セレシンなどが、防腐剤としては、メチルパラベン、プロピルパラベン、ブチルパラベンなどが、又湿潤剤としてグリセリン、1,3-ブチレングリコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコールなどの多価アルコールが用いられる。これらの添加剤は、通常のクリーム剤又は軟膏剤に使用される配合量で使用される。

実施例

以下に実施例を示し、本発明を更に具体的に説明する。

実施例 1

成 分	重 量 %
(1) ニメスリド (粒子径: 5 ~ 20 μ m)	3
(2) カルボキシビニルポリマー	1
(3) セバシン酸ジイソプロピル	5
(4) ミリスチン酸イソプロピル	10
(5) クロタミトン	3
(6) ポリオキシエチレン (20) ソルビタンモノステアレート	5
(7) メチルパラベン	0.1
(8) プロピルパラベン	0.1
(9) ジイソプロパノールアミン	0.5
(10) 精製水	72.3
	100.0

(3)、(4)、(5)、(6) および (8) を 75℃ にて加熱溶解した。別に 75℃ で約 9 割の (10) に (7) を溶解した溶液を加え攪拌して乳化した。これに 50℃ で (2) を徐々に加え充分攪拌した。次にこれに (1) を徐々に加え攪拌して分散した。次に (9) を (10) の残りに溶解したものを加え均一になるまで攪拌してニメスリド配合の抗炎症クリーム剤を得た。

実施例 2

成 分	重 量 %
(1) ニメスリド (粒子径: 20 ~ 40 μ m)	3
(2) カルボキシビニルポリマー	1
(3) セバシン酸ジイソプロピル	5

(4) ミリスチン酸イソプロピル	10
(5) クロタミトン	3
(6) ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノステアレート	5
(7) メチルパラベン	0.1
(8) プロピルパラベン	0.1
(9) ジイソプロパノールアミン	0.5
(10) 精製水	72.3
	100.0

(3)、(4)、(5)、(6) および (8) を 75℃ にて加熱溶解した。別に 75℃ で約 9 割の (10) に (7) を溶解した溶液を加え攪拌して乳化した。これに 50℃ で (2) を徐々に加え充分攪拌した。次にこれに (1) を徐々に加え攪拌して分散した。次に (9) を (10) の残りに溶解したものを加え均一になるまで攪拌してニメスリド配合の炎症クリーム剤を得た。

実施例 3

成分	重量%
(1) ニメスリド(粒子径: 5 ~ 20 μm)	3
(2) カルボキシビニルポリマー	1
(3) セバシン酸ジエチル	5
(4) 中鎖脂肪酸トリグリセリド	8
(5) クロタミトン	3
(6) ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノステアレート	5

(7) メチルパラベン	0 . 1
(8) プロピルパラベン	0 . 1
(9) 1 - (2 - ヒドロキシエチル) ピロリジン	0 . 5
(1 0) 精製水	7 4 . 3
	1 0 0 . 0

(3)、(4)、(5)、(6) および (8) を 7 5 ° C にて加熱溶解した。別に 7 5 ° C で約 9 割の (1 0) に (7) を溶解した溶液を加え攪拌して乳化した。これに 5 0 ° C で (2) を徐々に加え充分攪拌した。次にこれに (1) を徐々に加え攪拌して分散した。次に (9) を (1 0) の残りに溶解したものを加え均一になるまで攪拌してニメスリド配合の抗炎症クリーム剤を得た。

実施例 4

成 分	重量 %
(1) ニメスリド (粒子径 : 5 ~ 2 0 μ m)	5
(2) カルボキシビニルポリマー	1
(3) セバシン酸ジエチル	5
(4) 中鎖脂肪酸トリグリセリド	8
(5) クロタミトン	3
(6) ポリオキシエチレン (2 0) ソルビタンモノステアレート	5
(7) メチルパラベン	0 . 1
(8) プロピルパラベン	0 . 1
(9) 1 - (2 - ヒドロキシエチル) ピロリジン	

	0 . 5
(1 0) 精 製 水	7 2 . 3
	1 0 0 . 0

(3)、(4)、(5)、(6) および (8) を 75℃ にて加熱溶解した。別に 75℃ で約 9 割の (10) に (7) を溶解した溶液を加え攪拌して乳化した。これに 50℃ で (2) を徐々に加え充分攪拌した。次にこれに (1) を徐々に加え攪拌して分散した。次に (9) を (10) の残りに溶解したものを加え均一になるまで攪拌してニメスリド配合の抗炎症クリーム剤を得た。

実施例 5

成 分	重 量 %
(1) ニメスリド (粒子径 : 0 . 5 ~ 1 0 μ m)	3
(2) カルボキシビニルポリマー	1
(3) アジピン酸ジイソプロピル	5
(4) ミリスチン酸イソプロピル	1 0
(5) 1 - メントール	2
(6) ポリオキシエチレン (2 0) ソルビタンモノステアレート	5
(7) メチルパラベン	0 . 1
(8) プロピルパラベン	0 . 1
(9) ジイソプロパノールアミン	0 . 5
(1 0) 精 製 水	7 3 . 3
	1 0 0 . 0

(3)、(4)、(5)、(6) および (8) を 75℃ にて加熱溶

解した。別に75℃で約9割の(10)に(7)を溶解した溶液を加え攪拌して乳化した。これに50℃で(2)を徐々に加え充分攪拌した。次にこれに(1)を徐々に加え攪拌して分散した。次に(9)を(10)の残りに溶解したものを加え均一になるまで攪拌してニメスリド配合の炎症クリーム剤を得た。

実施例 6

成 分	重 量 %
(1) ニメスリド (粒子径: 0.5 ~ 10 μ m)	0.5
(2) ステアリン酸	5
(3) アジピン酸ジイソプロピル	3
(4) セタノール	5
(5) 中鎖脂肪酸トリグリセリド	7
(6) ポリオキシエチレン(23)セチルエーテル	3
(7) ソルビタンモノステアレート	1
(8) 1,3-ブチレングリコール	5
(9) ジイソプロパノールアミン	1
(10) 安息香酸ナトリウム	0.1
(11) 精製水	69.4
	100.0

(2)、(3)、(4)、(5)、(6) および (7) を75℃にて加熱溶解した。別に75℃で(11)に、(8)、(9) および (10) を溶解した溶液を加え攪拌して乳化した。これ

に 50℃以下で (1) を徐々に加え均一に分散するまで攪拌してニメスリド配合の抗炎症クリーム剤を得た。

実施例 7

成 分	重量%
(1) ニメスリド (粒子径: 0.5 ~ 10 μ m)	3
(2) クロタミトン	3
(3) セバシン酸ジエチル	5
(4) マイクロクリスタリンワックス	10
(5) 中鎖脂肪酸トリグリセリド	7
(6) プロピレングリコール脂肪酸エステル	10
(7) ベヘニルアルコール	4
(8) ジイソプロパノールアミン	0.2
(9) ジプロピレングリコール	7
(10) モノステアリン酸プロピレングリコール	7
(11) 白色ワセリン	43.8
	100.00

(2)、(3)、(4)、(5)、(6)、(7)、(8)、(9)、(10) および (11) を 80℃にて加熱溶解した。これに 50℃で (1) を徐々に加え攪拌して分散し、ニメスリド配合の抗炎症軟膏剤を得た。

実施例 8 (有効成分の粒子径が 76 ~ 180 μ m の分散型のクリーム剤)

成 分	重量%
-----	-----

(1) ニメスリド (粒子径: 75 ~ 180 μ m)	3
(2) カルボキシビニルポリマー	1
(3) ミリスチン酸イソプロピル	15
(4) ポリオキシエチレン (20) ソルビタンモノステアレート	5
(5) メチルパラベン	0.1
(6) プロピルパラベン	0.1
(7) プロピレングリコール	3
(8) ジエタノールアミン	0.5
(9) 精製水	72.3
	100.0

(3)、(4) および (6) を 75℃ にて加熱溶解した。別に 75℃ で約 9 割の (9)、(6) および (7) を溶解した溶液を加え攪拌して乳化した。これに 50℃ で (2) を徐々に加え充分攪拌した。次にこれに (1) を徐々に加え攪拌して分散した。次に (8) を (9) の残りに溶解したものを加え均一になるまで攪拌してニメスリド配合の抗炎症クリーム剤を得た。

参考例 (有効成分溶解型クリーム剤)

成 分	重量%
(1) ニメスリド	3
(2) カルボキシビニルポリマー	1
(3) ミリスチン酸イソプロピル	15
(4) ポリオキシエチレン (20) ソルビタンモノステアレート	5

(5) メチルパラベン	0.1
(6) プロピルパラベン	0.1
(7) 1,3-ブチレングリコール	3
(8) ジエタノールアミン	6
(9) 精製水	66.8
	100.0

(3)、(4) および (6) を 75℃ にて加熱溶解した。別に 75℃ で約 9 割の (9) に (5) および (7) を溶解した溶液を加え攪拌して乳化した。これに 50℃ で (2) を徐々に加え充分攪拌して溶解した。次にこれに (1) を徐々に加え攪拌して溶解した。次に (8) を残りの (9) に溶解したものを加え均一になるまで攪拌してニメスリド配合の抗炎症クリーム剤を得た。

試験例 1： ラットカラゲニン足浮腫抑制試験

実施例 1、2、5、7、8、参考例及び市販のインドメタシン配合クリーム剤についてラットカラゲニン足浮腫抑制による抗炎症作用を調べた。

試験方法

体重 132～150g のウィスター系雄性ラットの右足趾部に被験物質を塗布し、ラップフィルムで覆い固定した。薬剤適用時には動物にプラスチック製の首かせを施し、薬剤を経口的に摂取しないように個別ゲージに収容した。薬剤適用 4 時間後、薬剤を微温湯を含ませた脱脂綿で完全に除去した。直後に 1% カラゲニン生理食塩水溶液を足趾に皮下注射 (0.1 ml) した。3 時間後に足容積を測定し、起

炎物質注射前の足容積から浮腫率を求めた。試験結果を表 1 に示した。

表 1

試料 (投与量 : 100mg/site)	動物数	浮腫率 (3 時間後)
コントロール	8	77.6
実施例 1 のクリーム製剤	8	38.9
実施例 2 のクリーム製剤	8	35.1
実施例 5 のクリーム製剤	8	45.6
実施例 7 のクリーム軟膏剤	8	50.6
実施例 8 のクリーム製剤	8	64.6
参考例のクリーム製剤	8	53.1
市販インドメタシンクリーム製剤	8	68.6

表 1 の結果から明らかなように、実施例 1、2、5、7 及び 8 の製剤は、市販のインドメタシンクリーム製剤に比べ優れた抗炎症効果を示し、参考例のニメスリドが溶解状態で配合されているクリーム製剤と比べても、同等もしくはそれ以上の効果を示した。

試験例 2 : 着色試験

本発明のクリーム製剤及び参考例のクリーム製剤を試作し綿の布に薄く塗布し、着色の程度を観察した。試験結果を表 2 に示した。

表 2

試 料	調製時の外観	布への着色
実施例1のクリーム製剤	微黄白色クリーム	殆ど着色なし
実施例2のクリーム製剤	微黄白色クリーム	殆ど着色なし
参考例のクリーム製剤	黄色クリーム	黄色に着色

表2で明らかなように、ニメスリドを溶解状態で配合した参考例のクリーム製剤は布が着色したが、本発明の実施例1,2のクリーム製剤は殆ど着色がなかった。

発明の効果

本発明のニメスリドを分散状態で配合した外用抗炎症剤は、溶解型と比べ同等以上の薬理効果を有しており、かつ皮膚刺激性がなく安全であり、さらに着色がないため皮膚或いは衣服を汚すことがない。従って本発明は、湿疹、皮膚炎、などの皮膚科領域の治療薬、或いは慢性関節リウマチ、変形性関節症、肩関節周囲炎、腱鞘炎、筋肉痛、外傷後の腫脹・疼痛などの整形領域の抗炎症外用治療薬として大変有用である。

請 求 の 範 囲

1. 有効成分としてニメスリドが基剤成分中に分散状態で配合されている外用抗炎症剤。
2. ニメスリドが0.1～5重量%配合されていることを特徴とする請求項1に記載の外用抗炎症剤。
3. pHが4～8であることを特徴とする請求項1に記載の外用抗炎症剤。
4. 基剤成分として親水性ポリマー、白色ワセリン、油性物質、非イオン性界面活性剤、水、塩基性物質及び／又は吸収促進剤を含有することを特徴とする請求項1に記載の外用抗炎症剤。
5. 吸収促進剤が、有機塩基、クロタミトン、中鎖脂肪酸エステル、1-メントール及び／又はベンジルアルコールであることを特徴とする請求項4に記載の外用抗炎症剤。
6. 有機塩基がジイソプロパノールアミン、メグルミン、トリエタノールアミン及び／又は1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジンであることを特徴とする請求項5に記載の外用抗炎症剤。
7. 剤型がクリーム剤であることを特徴とする請求項1～6に記載の外用抗炎症剤。
8. 親水性ポリマー0.2～3重量%、油性物質2～20重量%、非イオン性界面活性剤0.5～7重量%、塩基性物質0.01～5重量%、水50～90重量%からなるゲル状クリーム基剤成分中に、ニメスリドが0.1～5重量%配合され

- ていることを特徴とする請求項 7 に記載の外用抗炎症剤。
9. 剤型が軟膏剤であることを特徴とする請求項 1～7 に記載の外用抗炎症剤。
10. 白色ワセリン 35～80 重量%、油性物質 2～20 重量%、非イオン性界面活性剤 0.5～7 重量% からなるワセリン軟膏基剤成分中に、ニメスリドが 0.1～5 重量% 配合されていることを特徴とする請求項 9 に記載の外用抗炎症剤。
11. 基剤成分中に有効成分である微粒子化したニメスリドを徐々に加え、攪拌して分散させることを特徴とする外用抗炎症剤の製造方法。
12. 基剤成分として、加熱溶解した油成分を用いることを特徴とする請求項 11 に記載の製造方法。
13. 基剤成分として、油成分を加熱溶解した油相と水溶成分を溶解した水相とを混合攪拌したものをを用いることを特徴とする請求項 11 に記載の製造方法。
14. 微粒子化したニメスリドとして平均粒子径が 0.01～75 μ m であるものをを用いることを特徴とする請求項 11～13 に記載の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP95/02045

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int. C1⁶ A61K31/18, A61K9/10, A61K9/06, A61K47/14, A61K47/10, A61K47/18, A61K47/22

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. C1⁶ A61K31/18, A61K9/10, A61K9/06, A61K47/14, A61K47/10, A61K47/18, A61K47/22

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 6-502842, A (Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.), March 31, 1994 (31. 03. 94) & WO, 9117774, A1	1-14

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
December 4, 1995 (04. 12. 95)

Date of mailing of the international search report
December 26, 1995 (26. 12. 95)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office
Facsimile No.

Authorized officer
Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP

95/02045

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ A61K31/18, A61K9/10, A61K9/06,
A61K47/14, A61K47/10, A61K47/18,
A61K47/22

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ A61K31/18, A61K9/10, A61K9/06,
A61K47/14, A61K47/10, A61K47/18,
A61K47/22

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 6-502842, A (ベーリンガー インゲルハイム イ タリヤ ソシエタ ベル アチオニ), 31. 3月. 1994 (31. 03. 94) & WO, 9117774, A1	1-14

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日
若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献
(理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日
の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と
矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため
に引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規
性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文
献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性
がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

04.12.95

国際調査報告の発送日

26.12.95

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内 藤 伸 一

4 C 9 5 5 1

電話番号 03-3581-1101 内線

3454

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.